

· 综 述 ·

褪黑激素保护心肌缺血/再灌注损伤研究进展

徐虎^{1,2}, 范利^{2,3*}, 曹丰^{2,3,4}

(¹ 解放军总医院第二医学中心心血管内科, 北京 100853; 解放军总医院;² 第二医学中心,⁴ 转化医学中心, 北京 100853;
³解放军总医院国家老年疾病临床医学研究中心, 北京 100853)

【摘 要】 褪黑激素是一类具有多种功能的激素, 可通过结合特定受体, 激活一系列复杂的信号通路, 发挥心脏缺血/再灌注损伤的保护效应。本综述主要对褪黑激素受体、褪黑激素诱导心肌保护的可能作用机制、以及褪黑激素的药物应用和临床研究等进行简要概述。

【关键词】 受体, 褪黑激素; 心肌缺血; 再灌注损伤; 心肌保护

【中图分类号】 R542 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.11.182

Research progress in melatonin cardioprotection against ischaemia/reperfusion injury

XU Hu^{1,2}, FAN Li^{2,3*}, CAO Feng^{2,3,4}

(¹Department of Cardiology, Second Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ²Second Medical Center, ⁴Translational Medicine Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ³National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Melatonin, a hormone with multiple functions, can activate a vast array of complex signaling pathways by binding specific receptors, thus protecting the heart against ischemia/reperfusion injury. This review summarizes on the melatonin receptors, the probable mechanism of melatonin-induced myocardial protection, and its therapeutic application and clinical research.

【Key words】 receptor, melatonin; myocardial ischemia; reperfusion injury; myocardial protection

This work was supported by the Special Research Fund for Military Health Care (18BJZ32), Research and Development Project of Medical Big Data in Chinese PLA General Hospital (2017MBD-008) and Project of Achievement Translation in Chinese PLA General Hospital (2017TM-003).

Corresponding author: FAN Li, E-mail: fl6698@163.com

目前心血管疾病仍然是全球范围内人类主要的死亡原因。早期再灌注是治疗缺血性心脏病最有效的策略, 但冠状动脉血管在一定时间重新获得再通时, 由于自由基生成增多、钙超载、炎症反应等原因, 会出现缺血再灌注 (ischemia reperfusion, I/R) 损伤。褪黑激素主要是由哺乳动物和人的松果体产生, 具有调节睡眠、免疫、抗氧化、抗肿瘤等作用, 已经被证明可以保护心脏、预防 I/R 损伤, 其机制主要是清除自由基和上调抗氧化系统, 以及调控受体介导的信号通路等。本文将从心脏开始缺血到再灌注期间, 对褪黑激素诱导心肌保护的相关作用机制及其临床应用和前景进行阐述。

1 褪黑激素受体概述

在哺乳动物中褪黑激素可通过激活至少两个高亲和力的 G 蛋白偶联受体 MT1 和 MT2 发出信号。研究发现 Luzindole 作为一种褪黑激素受体阻滞剂可以去除褪黑激素的心肌保护作用, 由此认为 MT1 和 MT2 受体在心肌保护作用中可能具有重要意义^[1]。MT3 受体是褪黑激素的低亲和力受体, 与褪黑激素的结合位点是醌还原酶 2 (quinone reductase 2, QR2), 该酶在平衡自由基生成中发挥重要作用。目前研究多认为 MT3 受体可能也参与了褪黑激素对大鼠的心肌保护作用, 但具体机制尚待阐明。另外,

收稿日期: 2019-04-08; 接受日期: 2019-06-26

基金项目: 军队保健专项科研课题 (18BJZ32); 解放军总医院医疗大数据研发项目 (2017MBD-008); 解放军总医院成果转化课题 (2017TM-003)

通信作者: 范利, E-mail: fl6698@163.com

维甲酸相关孤核受体 (retinoid acid receptor related orphan receptor, ROR) 也是褪黑激素的受体。He 等^[2]发现,在小鼠 I/R 损伤后,ROR α 亚型缺乏会显著增加心肌梗死面积、促进凋亡,加重心功能障碍,同时还能逆转褪黑激素的心肌保护作用。由此可见,ROR 在褪黑激素心肌保护中发挥着重要作用。除此之外,肿瘤坏死因子受体 2 (tumor necrosis factor receptor 2, TNFR2) 和 toll 样受体 (toll like receptor, TLR) 也参与了褪黑激素的心肌保护作用。笔者考虑褪黑激素是通过激活 TNFR2 或 TLR4 (或均激活) 以激活下游生存活化因子增强 (survivor activating factor enhancement, SAFE) 信号通路来介导的心肌保护作用^[3,4]。

2 褪黑激素心肌保护作用机制

2.1 相关信号通路

褪黑激素受体激活后,可通过复杂的信号通路引发一系列下游事件,如可抑制蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA),激活 PKC 和磷脂酶 C,使有丝分裂原活化蛋白激酶的激酶 1 (mitogen-activated protein kinase kinase1, MEK1) 和 MEK 2 磷酸化增加,促进细胞外调节蛋白激酶 1 (extracellular-signal-regulated kinase 1, ERK 1) 和 ERK2 磷酸化增加,从而上调心脏中 PKB、信号传导及转录激活因子 3 (signal transducers and activators of transcription 3, STAT-3) 和 Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2) 的表达。Genade 等^[5]发现,褪黑激素还可以显著抵消异丙肾上腺素强大的 β -肾上腺素能刺激,发挥抗肾上腺素能效应。具体地,褪黑激素发挥心肌保护作用的通路可概括为以下几种。(1)再灌注损伤救助激酶通路。褪黑激素可通过再灌注损伤救助激酶 (reperfusion injury salvage kinase, RISK) 通路发挥心肌保护作用。Tong 等^[6]首次证实在心肌保护中需要 PKB 活化。Amanda 等^[7]发现褪黑激素治疗引起的心脏梗死面积减小与 PKB 和 ERK 激活、促凋亡的丝裂原活化蛋白激酶 p38 (p38 mitogen-activated protein kinase p38, MAPK p38) 失活有关。除此之外,RISK 通路的下游效应物还包括核糖体蛋白 S6 (p70S6)、内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 和 PKC 的活化等。(2)SAFE 或 JAK/STAT 通路。SAFE 或 JAK/STAT 通路的下游效应分子包括许多参与细胞存活的蛋白,如脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FAS)、细胞周期蛋白 D1 等。Yang 等^[8]证实褪黑激素心肌保护作用可被 JAK/STAT 通路的抑制剂 AG490 或 JAK2 siRNA 阻断。(3)沉默信息调

控因子通路。沉默信息调控因子 (silent information regulator, Sirt),尤其是 Sirt1 和 Sirt3,在褪黑激素诱导心肌保护作用中发挥重要作用。Sirt1 通过对核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、PKB、叉头转录因子 (forkhead transcription factor O, FoxO)、p53、过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor- α , PPAR- α)、硫氧还蛋白 1 (thioredoxin-1, Trx1) 等去乙酰化作用调节脂肪酸氧化、心脏肥大、凋亡、氧化应激和自体吞噬^[9]。Ding 等^[10]研究发现褪黑激素的心肌保护作用依赖于 Sirt1 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α)。同时 Han 等^[11]研究表明褪黑激素促进脂肪来源间充质干细胞 (adipose-derived mesenchymal stem cell, AD-MSCs) 对心肌梗死的治疗,可能是通过 Sirt1 信号通路防止 AD-MSCs 缺氧/血清剥夺 (hypoxia and serum deprivation, H/SD) 损伤,以促进 AD-MSCs 的存活。对于 Sirt3,其预防心肌 I/R 损伤可能是通过线粒体蛋白的去乙酰化调节线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, MPTP) 的开放、凋亡和细胞存活实现的。另外,Sirt3 还能使 FoxO3 去乙酰化,导致锰超氧化物歧化酶 (Mn superoxide dismutase, MnSOD) 和过氧化氢酶的转录上调,抑制心肌肥大^[12]。但 Sirt 信号通路与 RISK、SAFE 通路之间是否存在联系,以及这些信号通路是否相互独立地被激活,还有待进一步阐明。(4)Mst1 通路。Mst1 是哺乳动物中 Hippo 通路的主要成分,具有促凋亡作用,可通过磷酸化直接抑制 Sirt1 的去乙酰化作用。Hu 等^[13]发现褪黑激素可通过抑制 Mst1 的磷酸化促进心肌梗死后 Sirt1 的表达,显著减轻心肌梗死后不良的左室重塑,因此 Mst1/Sirt1 信号可能是褪黑激素的下游靶点。此外,Mst1 在糖尿病心脏病的心肌重塑中也发挥重要作用。Zhang 等^[14]研究表明,褪黑激素对糖尿病心脏病的有益作用归因于 Mst1 磷酸化的抑制和 Sirt3 表达的增加。(5)Notch 通路。Yu 等^[15]发现,褪黑激素的干预增加了 Notch1、Hes1 和 PKB 的表达,而 Notch1 通路激活 PKB 具有褪黑激素受体依赖性,因此褪黑激素诱导的 RISK 通路激活可能部分依赖于 Notch 1 通路。(6)Nrf 通路。Nrf2 是一种转录因子,与 DNA 抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 结合后可调控许多抗氧化反应基因。研究认为在 I/R 中褪黑激素的有益作用与 Nrf2 通路的激活密切相关^[16],但 Nrf2 通路是否与褪黑激素核受体或其他受体以及其他信

号通路相关仍有待阐明。

2.2 褪黑激素与线粒体

褪黑激素可通过抑制 MPTP 的开放发挥心肌保护作用。研究发现,褪黑激素激活的 SAFE 通路中 STAT-3 可以抑制 MPTP 的开放^[17],而 STAT-3 作用的发挥又依赖于线粒体外膜转运酶 20(translocase of the outer membrane, TOM20)^[18]。Pei 等^[19]发现褪黑激素对 TOM70 缺陷小鼠无心脏保护作用,说明 TOM70 对褪黑激素心肌保护作用的发挥至关重要。此外,能调节 MPTP 开放的糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β)是 RISK、SAFE 等多种信号通路的共同靶点,近来也备受关注。

2.3 褪黑激素与抗炎

众所周知,急性心肌缺血诱导的细胞损伤启动了急性促炎症反应,释放了各种促炎症介质。研究表明, TNFR2 激活可增加 p300/STAT-3/RelA/视神经萎缩相关蛋白 1(optical atrophy-1, OPA1)信号转导,增强线粒体融合,促进呼吸活动,上调 OPA1 的表达,进而保护心肌细胞^[20]。鉴于褪黑激素对 SAFE 通路的影响,我们认为褪黑激素也有可能激活了这一特殊通道。Ma 等^[21]研究发现,褪黑激素可通过 Sirt3/FoxO3a/Parkin 信号通路诱导线粒体自噬,抑制动脉粥样硬化病变中炎性小体 NOD 样受体蛋白 3(nod-like receptor protein 3, NLRP3)的长期活化和白细胞介素 1 β 的分泌,显著减弱斑块大小和易感性,从而改善动脉粥样硬化的进展。关于褪黑激素的抗炎作用,有研究已得出可靠的实验室证据,但对于褪黑激素在 I/R 损伤过程中对心脏自身炎症反应的影响有待进一步明确。

2.4 褪黑激素在心脏微血管中的作用

微血管 I/R 损伤是由内皮细胞凋亡、肿胀、微血管痉挛和毛细血管阻塞引起。褪黑激素可通过维持内皮屏障功能、保持内皮通透性、减少细胞过度氧化应激和减轻内皮依赖性 NO 的过度产生来保护微循环。Behram 等^[22]发现,糖尿病大鼠的心肌肥大与血管内皮生长因子 A(vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A)的激活有关,糖尿病大鼠冠状动脉血管中 VEGF-A 的磷酸化与正常大鼠比较显著减少,给予褪黑激素治疗后,磷酸化的 VEGF-A 显著增加,防止了糖尿病心肌病的发生。Zhou 等^[23]发现褪黑激素通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) α 亚基抑制了线粒体分裂-电压依赖性阴离子通道(voltage dependent anion channel, VDAC)-己糖激酶亚型 2(hexokinase 2, HK2)-MPTP-线粒体自噬通

路,从而保护了心脏微血管,并在后续研究中,Zhou 等^[24]发现褪黑激素通过恢复血小板中 PPAR- γ 的含量,显著抑制了血小板的活化,进而阻断了线粒体 FUN14 结构域包含蛋白 1(FUN14 domain containing 1, FUNDC1)诱导的线粒体自噬,减弱了 I/R 损伤。这就表明,PPAR γ /FUNDC1/线粒体自噬通路的调控可能是一种减轻 I/R 损伤的新途径。

2.5 褪黑激素在病理条件下的作用

研究发现,在 2 型糖尿病大鼠中,Sirt1 信号的减少加重了 I/R 损伤,褪黑激素干预后损伤减轻^[25]。同时有研究在 1 型糖尿病动物中进一步发现褪黑激素减轻 I/R 损伤的作用与激活 AMPK-PGC1 α -Sirt3 信号通路有关^[26]。众所周知,糖尿病妊娠期间的氧化应激会增加后代患产后疾病的风险。Gao 等^[27]研究表明,与正常大鼠相比,糖尿病妊娠大鼠的后代显示出更大的梗死面积、更严重的心脏功能障碍,具体机制是心脏胰岛素受体底物 1(insulin receptor substrate 1, IRS-1)/PKB 信号通路被抑制。但糖尿病妊娠大鼠接受褪黑激素治疗后,IRS-1/PKB 信号通路得到恢复,大鼠的后代对 I/R 损伤的耐受性也显著提高。上述结果提示,母亲糖尿病会使其子女成年后 I/R 损伤增加,这一现象可通过孕期褪黑激素治疗加以预防,但确切机制仍有待进一步确定。

3 褪黑激素药物应用和临床研究

褪黑激素在实验动物身上取得的积极结果促使研究人员开始评估褪黑激素对人类的影响。有文章报道夜间褪黑激素分泌减少与心肌梗死发生率增加存在潜在联系^[28],冠心病患者褪黑激素水平与健康人群比较显著降低^[29]。同时有研究证实褪黑激素不仅能降低健康受试者的血压、血管反应性和循环儿茶酚胺水平^[30],还能降低高血压患者的血压水平^[31]。另外,两项 RCT 试验检测了褪黑激素在大血管手术^[32]和冠状动脉搭桥手术^[33]中的心脏保护作用。Gogenur 等^[32]将 50 例接受腹主动脉瘤手术的患者纳入研究,在手术后第 1 天、第 2 天、第 3 天晚上,给予患者口服 10 mg 褪黑激素或安慰剂,发现接受褪黑激素治疗的患者与安慰剂组比较心脏病发病率显著降低(4% 和 29%, $P = 0.02$)。Dwaich 等^[33]也报告了有利的结果,该研究纳入 45 例冠状动脉旁路移植术患者,并随机分为安慰剂组、低剂量褪黑激素治疗组(10 mg, 口服, 1/d)和高剂量褪黑激素治疗组(20 mg, 口服, 1/d),结果发现在冠状动脉搭桥手术前 5 d 给予褪黑激素(10 或 20 mg)显著改

善了患者的射血分数,并以剂量依赖性的方式降低了血浆心肌钙蛋白 I、白细胞介素 1 β 、诱导型一氧化氮合酶和促凋亡蛋白 caspase 3 的表达。

目前有两项临床试验 (NCT00640094 和 NCT01172171) 正在进行,以测试褪黑激素对急性冠心病患者的疗效^[34,35]。在 MARIA 试验(褪黑激素在急性心肌梗死血管成形术中的应用)中,146 例急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevated acute myocardial infarction, STEMI)患者在直接经皮冠状动脉介入治疗期间随机接受褪黑激素(静脉和冠状动脉内)或安慰剂治疗,主要终点为梗死灶大小。结果显示,在非限制 STEMI 人群中,褪黑激素与梗死面积的减少无关^[34]。然而,为确定褪黑激素的效果是否受给药时间的影响,研究者对数据进行了事后分析,发现褪黑激素的作用是由再灌注的时机决定,即在症状出现 2.5 h 以内给予褪黑激素可以减少 40% 的梗死面积^[35]。因此,褪黑激素的给药时间对于心肌保护的实现至关重要。

然而,到目前为止尚无研究确定保护人体心脏所需的最佳褪黑激素剂量。Dominguez-Rodriguez 等正计划进行一项新的随机临床试验,旨在确定褪黑激素对心脏死亡和心力衰竭住院治疗的影响。但在得出最终结论之前,需要确定褪黑激素的最佳剂量。此外,最佳的给药方式(口服、静脉给药、冠状动脉内给药或联合给药)仍有待验证。

4 临床应用前景

褪黑激素与其受体之间的相互作用需要进一步评估,而褪黑激素在结合受体后发生的大量信号事件也需要进一步探讨。欧洲心脏病学会主张采用表观遗传学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学相结合的方法来寻找治疗靶点^[36],为寻找褪黑激素诱导心肌保护的最终共同效应物开辟新的可能。总之,只要褪黑激素在剂量、给药方式和给药时机等方面的问题得到解决,其临床应用前景就会值得期待。

【参考文献】

[1] Lamont K, Nduhirabandi F, Thomas DP, *et al.* Role of melatonin receptors and STAT3 on the cardioprotective effect of chronic and moderate consumption of red wine [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 465 (4): 719–724. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.08.064.

[2] He B, Zhao Y, Xu L, *et al.* The nuclear melatonin receptor ROR- α is a novel endogenous defender against myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *J Pineal Res*, 2016, 60(3): 313–326. DOI: 10.1111/jpi.12312.

[3] Lamont K, Somers S, Lacerda L, *et al.* Is red wine a SAFE sip away from cardioprotection? Mechanisms involved in resveratrol- and melatonin-induced cardioprotection[J]. *J Pineal Res*, 2011, 50(4): 374–380. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2010.00853.x.

[4] Nduhirabandi F, Lamont K, Albertyn Z, *et al.* Role of toll-like receptor 4 in melatonin-induced cardioprotection [J]. *J Pineal Res*, 2016, 60(1): 39–47. DOI: 10.1111/jpi.12286.

[5] Genade S, Genis A, Ytrehus K, *et al.* Melatonin receptor-mediated protection against myocardial ischaemia/reperfusion injury: role of its anti-adrenergic actions[J]. *J Pineal Res*, 2008, 45(4): 449–458. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2008.00615.x.

[6] Tong H, Chen W, Steenbergen C, *et al.* Ischemic preconditioning activates phosphatidylinositol-3-kinase upstream of protein kinase C[J]. *Circ Res*, 2000, 87(4): 309–315.

[7] Lochner A, Marais E, Huisamen B. Melatonin and cardioprotection against ischaemia/reperfusion injury: what's new? [J]. *J Pineal Res*, 2018, 65(1): e12490. DOI: 10.1111/jpi.12490.

[8] Yang Y, Duan W, Jin Z, *et al.* JAK2/STAT3 activation by melatonin attenuates mitochondrial oxidative damage induced by myocardial ischemia/reperfusion [J]. *J Pineal Res*, 2013, 55(3): 275–286. DOI: 10.1111/jpi.12070.

[9] Matsushima S, Sadoshima J. The role of sirtuins in cardiac disease[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309(9): H1375–H1389. DOI: 10.1152/ajpheart.00053.2015.

[10] Ding M, Feng N, Tang D, *et al.* Melatonin prevents Drp1-mediated mitochondrial fission in diabetic hearts through SIRT1-PGC1 α pathway[J]. *J Pineal Res*, 2018, 65(2): e12491. DOI: 10.1111/jpi.12491.

[11] Han D, Huang W, Li X, *et al.* Melatonin facilitates adipose-derived mesenchymal stem cells to repair the murine infarcted heart via the SIRT1 signaling pathway [J]. *J Pineal Res*, 2016, 60(2): 178–192. DOI: 10.1111/jpi.12299.

[12] Zhai M, Li B, Duan W, *et al.* Melatonin ameliorates myocardial ischemia reperfusion injury through SIRT3-dependent regulation of oxidative stress and apoptosis[J]. *J Pineal Res*, 2017, 63(2): e12419. DOI: 10.1111/jpi.12419.

[13] Hu J, Zhang L, Yang Y, *et al.* Melatonin alleviates postinfarction cardiac remodelling and dysfunction by inhibiting Mst1 [J]. *J Pineal Res*, 2017, 62(1): e12368. DOI: 10.1111/jpi.12368.

[14] Zhang M, Lin J, Wang S, *et al.* Melatonin protects against diabetic cardiomyopathy through Mst1/Sirt1 signaling[J]. *J Pineal Res*, 2017, 63(2): e12418. DOI: 10.1111/jpi.12418.

[15] Yu L, Liang H, Lu Z, *et al.* Membrane receptor-dependent Notch1/Hes1 activation by melatonin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury: *in vivo* and *in vitro* studies [J]. *J Pineal Res*, 2015, 59(4): 420–433. DOI: 10.1111/jpi.12272.

[16] Kilic U, Kilic E, Tuzcu Z, *et al.* Melatonin suppresses cisplatin-induced nephrotoxicity via activation of Nrf-2/HO-1 pathway[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2013, 10(1): 7. DOI: 10.1186/1743-7075-10-7.

[17] Ong SB, Hall AR, Dongworth RK, *et al.* Akt protects the heart

- against ischaemia/reperfusion by modulating mitochondrial morphology[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113(3): 513–521. DOI: 10.1160/TH14-07-0592.
- [18] Boengler K, Hilfiker-Kleiner D, Heusch G, *et al.* Inhibition of permeability transition pore opening by mitochondrial STAT3 and its role in myocardial ischemia/reperfusion[J]. *Basic Res Cardiol*, 2010, 105(6): 771–785. DOI: 10.1007/s00395-010-0124-1.
- [19] Pei HF, Hou JN, Wei FP, *et al.* Melatonin attenuates postmyocardial infarction injury *via* increasing Tom70 expression[J]. *J Pineal Res*, 2017, 62(1): e12371. DOI: 10.1111/jpi.12371.
- [20] Nan J, Hu H, Sun Y, *et al.* TNFR2 stimulation promotes mitochondrial fusion *via* Stat3 and NF- κ B-dependent activation of OPA1 expression[J]. *Circ Res*, 2017, 121(4): 392–410. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311143.
- [21] Ma S, Chen J, Feng J, *et al.* Melatonin ameliorates the progression of atherosclerosis *via* mitophagy activation and NLRP3 inflammasome inhibition[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 9286458. DOI: 10.1155/2018/9286458.
- [22] Behram KY, Guntekin Ü, Tosun V, *et al.* Melatonin protects against streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy by the phosphorylation of vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A)[J]. *Cell Mol Biol*, 2018, 64(14): 47–52.
- [23] Zhou H, Zhang Y, Hu S, *et al.* Melatonin protects microvasculature against ischemia/reperfusion injury *via* suppression of mitochondrial fission-VDAC1-HK2-mPTP-mitophagy axis[J]. *J Pineal Res*, 2017, 63(1): 12413. DOI: 10.1111/jpi.12413.
- [24] Zhou H, Li D, Zhu P, *et al.* Melatonin suppresses platelet activation and function against cardiac ischemia/reperfusion injury *via* PPAR gamma/FUNDC1/mitophagy pathways[J]. *J Pineal Res*, 2017, 63(4): e12438. DOI: 10.1111/jpi.12438.
- [25] Hardeland R. Melatonin and the electron transport chain[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(21): 3883–3896. DOI: 10.1007/s00018-017-2615-9.
- [26] Yu L, Gong B, Duan W, *et al.* Melatonin ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury in type 1 diabetic rats by preserving mitochondrial function; role of AMPK-PGC1 α -SIRT3 signaling[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41337. DOI: 10.1038/srep41337.
- [27] Gao L, Zhao YC, Liang Y, *et al.* The impaired myocardial ischemic tolerance in adult offspring of diabetic pregnancy is restored by maternal melatonin treatment[J]. *J Pineal Res*, 2016, 61(3): 340–352. DOI: 10.1111/jpi.12351.
- [28] McMullan GJ, Rimm EB, Schernhammer FS, *et al.* A nested case-control study of the association between melatonin secretion and incident myocardial infarction[J]. *Heart*, 2017, 103(9): 694–701. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-310098.
- [29] Pandi-Perumal SR, BaHammam AS, Ojike NI, *et al.* Melatonin and human cardiovascular disease[J]. *Cardiovasc Pharm Therap*, 2017, 22(2): 122–132. DOI: 10.1177/1074248416660622.
- [30] Akinseye OA, Akinseye LI. Home blood pressure monitoring and hypertension control[J]. *Primary Health Care*, 2015, 5(1): 2167–1079. DOI: 10.4172/2167-1079.1000182.
- [31] Grossman E, Laudon M, Yalcin R, *et al.* Melatonin reduces night blood pressure in patients with nocturnal hypertension[J]. *Am J Med*, 2006, 119(10): 898–902.
- [32] Gogenur I, Kucukakin B, Panduro Jensen I, *et al.* Melatonin reduces cardiac morbidity and markers of myocardial ischemia after elective abdominal aneurysm repair: a randomized placebo-controlled clinical trial[J]. *J Pineal Res*, 2014, 57(1): 10–15. DOI: 10.1111/jpi.12138.
- [33] Dwaich KH, Al-Amram FG, Al-Sheibani BI, *et al.* Melatonin effects on myocardial ischemia-reperfusion injury: impact on the outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 221: 977–86. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.108.
- [34] Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, de la Torre-Hernandez JM, *et al.* Effect of intravenous and intracoronary melatonin as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction: results of the Melatonin Adjunct in the acute myocardiAl Infarction treated with Angioplasty (MARIA) trial[J]. *J Pineal Res*, 2017, 62: 12374. DOI: 10.1111/jpi.12374.
- [35] Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, de la Torre-Hernandez JM, *et al.* Usefulness of early treatment with melatonin to reduce infarct size in patients with ST segment elevation myocardial infarction receiving percutaneous coronary intervention (from the Melatonin Adjunct in the acute myocardiAl Infarction treated with Angioplasty trial)[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120(4): 522–526. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.05.018.
- [36] Perrino C, Barabasi AL, Condorelli G, *et al.* Epigenomic and transcriptomic approaches in the post-genomic era: path to novel targets for diagnosis and therapy of the ischaemic heart? Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cellular Biology of the Heart[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(7): 725–736. DOI: 10.1093/cvr/cvx070.

(编辑: 张美)